

## ARTIGOS ORIGINAIS / ORIGINAL ARTICLES

## Complacência pulmonar com uma hora de vida e displasia broncopulmonar em recém-nascidos prematuros

### *Early dynamic pulmonary compliance and bronchopulmonary dysplasia in preterm newborn infants*

Lídia Mayrink de Barros <sup>1</sup>Ruth Guinsburg <sup>2</sup>Milton H Miyoshi <sup>3</sup>Adriana V. Peluzzo <sup>4</sup>Simone NA Figueira <sup>5</sup>Benjamin I Kopelman <sup>6</sup>

1-6 Disciplina Pediatria Neonatal. Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo. Rua Diogo Faria, 764. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04.0370-002. E-mail: lidiamayrinkbarros@yahoo.com.br

#### Abstract

*Objectives: to evaluate whether early pulmonary compliance could be a predictor of the presence of bronchopulmonary dysplasia at 28 days of life in preterm infants.*

*Methods: a cohort study was carried out involving neonates with gestational age <32 weeks and a birth weight of 500-1250 g receiving prophylactic surfactant at 30 minutes of life. The lung mechanics was evaluated using a pneumotachograph connected to the ventilator circuit 60 minutes after birth. Flow signals and volume were measured using WinTracer<sup>®</sup> in order to determine the dynamic pulmonary compliance and the airway resistance. Variables associated with the need for oxygen or assisted ventilation at 28 days were assessed using logistic regression.*

*Results: 32 neonates were enrolled in the study and 25 survived until the 28<sup>th</sup> day, at which point 17 (68%) needed assisted ventilation and/or oxygen (Group 1), and 8 did not (Group 2). The Group 1 infants were younger, had higher clinical risk index scores and frequency of patent ductus arteriosus. The lung mechanics in the 1<sup>st</sup> hour of life was similar in Groups 1 and 2. Regression analysis showed that bronchopulmonary dysplasia was associated with the presence of patent ductus arteriosus and lower gestational age.*

*Conclusions: pulmonary compliance figures in the 1<sup>st</sup> hour of life did not predict the presence of bronchopulmonary dysplasia in the 28<sup>th</sup> day of life of the studied population.*

**Key words** Bronchopulmonary dysplasia, Lung compliance, Airway resistance, premature

#### Resumo

*Objetivos: avaliar se a complacência pulmonar precoce é fator preditor da presença de displasia broncopulmonar aos 28 dias de vida, em prematuros.*

*Método: coorte prospectiva de neonatos com idade gestacional <32 semanas e peso ao nascer entre 500 e 1250 g, que receberam surfactante profilático com 30 minutos de vida. Com 60 minutos de vida, um pneumotacógrafo acoplado entre a cânula traqueal e o circuito do respirador mediu, através do WinTracer<sup>®</sup>, o fluxo de gases e os gradientes de pressão, obtendo-se valores de complacência pulmonar e resistência das vias aéreas. Procedeu-se à regressão logística dos fatores associados à presença de dependência de oxigênio e/ou ventilação aos 28 dias de vida.*

*Resultados: dos 32 recém-nascidos inicialmente avaliados, 25 sobreviveram até 28 dias, quando 17 (68%) eram dependentes de oxigênio e/ou de ventilação assistida (Grupo 1) e oito (32%) não (Grupo 2). O Grupo 1 apresentava idade gestacional mais baixa, índice de gravidade clínica mais elevado e maior frequência de persistência do canal arterial. A complacência pulmonar e a resistência de vias aéreas foi similar nos dois grupos. Na regressão logística, a persistência do canal arterial e a idade gestacional foram preditores para displasia.*

*Conclusões: a complacência pulmonar na primeira hora de vida não foi fator preditor da presença de displasia broncopulmonar na população analisada.*

**Palavras-chave** Displasia broncopulmonar, Complacência pulmonar, Resistência das vias respiratórias, Prematuro

## Introdução

Um dos pontos críticos para o desenvolvimento de medidas preventivas e terapêuticas para a Displasia Broncopulmonar (DBP) é identificar precocemente, entre aqueles recém-nascidos de risco, quais irão desenvolver a doença no futuro.<sup>1,2</sup> Isso seria útil para instituir medidas profiláticas e terapêuticas de forma mais breve possível e poderia melhorar o aconselhamento e as orientações que os médicos oferecem aos pais de recém-nascidos prematuros que evoluem com algum grau de insuficiência respiratória após o nascimento.<sup>3-5</sup>

Desde o primeiro relato da displasia broncopulmonar tem-se tentado definir a influência de fatores gestacionais, do peso de nascimento, da presença da síndrome do desconforto respiratório e persistência do canal arterial, da terapia com oxigênio e da ventilação mecânica no desencadeamento da doença. Chama atenção que muitos neonatos não desenvolvem a DBP, a despeito de cursarem com várias destas condições adversas, o que sugere que uma patologia intrínseca pulmonar seria o fator predisponente mais importante da DBP.<sup>1</sup> Assim, parece que alguns neonatos nascem com um sistema respiratório mais vulnerável, o que pode se refletir em anormalidades precoces da mecânica pulmonar.<sup>1</sup>

Baseados nesses princípios, diversos estudos têm sido realizados na tentativa de encontrar preditores clínicos<sup>2,4,6</sup> e de função pulmonar<sup>3,5-14</sup> que possam prever a presença da DBP. A maioria dessas investigações de função pulmonar analisa recém-nascidos depois do primeiro dia de vida.<sup>1,5,7-11</sup> Entretanto, existem evidências crescentes de que a lesão pulmonar começa nas primeiras horas após o nascimento.<sup>15</sup> Apenas dois estudos sobre o tema analisam a função pulmonar nas primeiras horas de vida<sup>3,12</sup>; o primeiro imediatamente antes de o paciente receber surfactante e o segundo, em neonatos que não receberam surfactante.

Na literatura, não há consenso sobre as alterações das medidas de complacência pulmonar e resistência de vias aéreas e o estabelecimento da DBP. Alguns evidenciaram alterações precoces na complacência pulmonar,<sup>5,6,8,11,13,14</sup> outros na resistência de vias aéreas<sup>1,6,7,16</sup> e outros não identificaram diferenças<sup>3,10</sup> nos recém-nascidos que mais tarde apresentarão DBP. Assim, esse tema permanece controverso, sendo raras as investigações realizadas após o uso rotineiro do surfactante pulmonar. É nesse contexto que o estudo a seguir se insere. O seu objetivo foi avaliar se o valor da complacência pulmonar, mensurado logo após a administração de surfactante profilático na primeira

hora de vida, pode se comportar como fator preditor da presença de DBP aos 28 dias de vida, em recém-nascidos prematuros, com idade gestacional inferior a 32 semanas e peso ao nascer entre 500 e 1250 gramas.

## Métodos

Estudo de coorte prospectivo iniciado após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo e a obtenção do consentimento esclarecido por escrito dos pais das crianças. Foram analisados os recém-nascidos internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) do Hospital São Paulo, na capital, no Estado de São Paulo, Brasil. Tais recém-nascidos tinham o peso ao nascer entre 500 e 1250 gramas e idade gestacional estimada menor ou igual a 32 semanas. A estimativa da idade gestacional foi baseada na data da última menstruação e/ou na ultra-sonografia obstétrica. Foram excluídos os recém-nascidos com boletim de Apgar aos cinco minutos igual ou inferior a três, necessidade de massagem cardíaca e/ou medicações na sala de parto, presença de anomalias congênitas maiores, alterações cromossômicas e rotura de membranas amnióticas há mais de duas semanas.

Os recém-nascidos foram intubados em sala de parto, transportados à Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em incubadora de transporte, sendo ventilados com balão e máscara desde o nascimento até a admissão naquela unidade. Imediatamente à chegada na UTIN, os pacientes eram colocados em ventilação mecânica e recebiam surfactante profilático com 30±5 minutos.

Simultaneamente ao presente estudo, estava em curso na unidade neonatal um projeto multicêntrico de pesquisa para avaliar a eficácia do uso profilático de um novo surfactante sintético, o Surfaxin® (KL4), comparado ao Survanta® (Beractanto) e o Exosurf® (Palmitato de colfosceril). O KL4 é constituído de um peptídeo sintético (sinapultide) simplificado, com 21 resíduos (formado por resíduos de lisina-K e leucina-L, de acordo com a sequência KL4), moldado a partir da proteína específica do surfactante SP-B natural, combinado em dispersão aquosa com os fosfolípidos dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidilglicerol e ácido palmítico. Tais surfactantes eram administrados de forma randomizada e mascarada. O desmascaramento dos pacientes que receberam os diversos surfactantes não foi liberado para cada centro participante. Desta forma, as crianças do presente estudo

receberam de forma aleatória um dos três surfactantes previamente mencionados.

Foi realizada a avaliação da mecânica pulmonar à beira do leito na primeira hora de vida. Utilizou-se um pneumotacógrafo de orifícios fixos (Intermed®), acoplado entre a cânula traqueal e o circuito do respirador, imediatamente antes da entrada para o paciente. Esse sensor captou o sinal de fluxo e a pressão de vias aéreas, transmitindo-os a um micro-computador responsável pelo armazenamento dos dados. O aparelho dispunha de um sistema intrínseco de auto-calibração de fluxo e a calibração da pressão era feita por um manômetro de água. Através do *software* WinTracer® (Intermed®), computou-se o volume corrente (ml), calculado pelo computador através da integral do fluxo e do tempo. Com esses dados, foram calculados pela técnica de Mead e Whittenberger,<sup>17</sup> a complacência pulmonar em ml/cmH<sub>2</sub>O/kg e a resistência de vias aéreas em cmH<sub>2</sub>O/l/s. Essa técnica não requer o uso do cateter esofágico.

Durante a obtenção das curvas de mecânica pulmonar, os recém-nascidos estavam em decúbito dorsal, quietos e sem sedação. Para minimizar a interferência de problemas técnicos nas medidas de mecânica pulmonar, foram gravadas várias curvas de pressão e volume até a obtenção de dez ciclos respiratórios mandatórios controlados com bom sinal de aferição, sem interferência da respiração espontânea do paciente sem artefatos (causados, por exemplo, pela presença de líquido na cânula) e sem escape de ar. A partir destas dez curvas consideradas adequadas pelo grupo de pesquisa, foram calculadas a complacência pulmonar e a resistência de vias aéreas segundo a técnica acima descrita. A média dos valores mensurados nessas dez curvas foi considerada como a medida final da complacência e da resistência.

Os pacientes foram avaliados quanto às variáveis maternas, intercorrências gestacionais, variáveis neonatais, presença de síndrome do desconforto respiratório (desconforto respiratório de início precoce, de evolução progressiva acompanhado de imagem radiológica, necessitando do uso de outra dose de surfactante, além daquela primeira dose oferecida em caráter profilático), pneumotórax, hemorragia pulmonar, persistência do canal arterial (definida por critérios clínicos e/ou ecocardiográficos), sepse (com ou sem hemocultura positiva), enterocolite necrosante, hemorragia peri-intraventricular e retinopatia da prematuridade. Os pacientes que, aos 28 dias de vida, estavam vivos foram divididos em dois grupos segundo a presença ou não de DBP, definida como dependência de

oxigênio e/ou de suporte ventilatório aos 28 dias, acompanhada por imagem radiográfica pulmonar compatível.<sup>18</sup> Os pacientes foram acompanhados até a alta hospitalar.

As variáveis categóricas foram descritas em número e porcentagem dos eventos e comparadas por meio do teste do qui-quadrado ou do teste Exato de Fisher. As variáveis numéricas foram descritas em média e desvio padrão e comparadas por meio do teste *t* ou Mann-Whitney.<sup>19</sup>

Quanto à análise inferencial, utilizou-se a regressão logística,<sup>20</sup> sendo a variável resposta a presença de DBP aos 28 dias de vida. Em termos de variáveis independentes, iniciou-se o modelo com a variável "complacência pulmonar" na primeira hora de vida para cumprir o objetivo do estudo. Além da complacência pulmonar, foram incluídas no modelo inicial as outras variáveis que demonstraram associação ao desfecho estudado na análise univariada. Após a modelagem com a retirada, uma a uma, das variáveis não significantes ( $p < 0,15$ ), optou-se, para o resultado final, pelo modelo que demonstrou melhor ajuste, com razão de verossimilhança inferior a 0,05. A possível interação entre as variáveis independentes incluídas no modelo foi analisada por meio de figuras de dispersão e da avaliação de termo de interação nos modelos de regressão logística avaliados.

Para toda a análise estatística, empregou-se o *software* Statistical Package for Social Sciences®, versão 10,0 (SPSS 10.0).

## Resultados

Entre novembro de 2002 a setembro de 2003, nasceram 973 recém-nascidos, sendo 46 prematuros com peso entre 500 e 1250 gramas. Destes, 14 não preencheram os critérios de inclusão e apenas um não foi incluído no trabalho por problemas técnicos. Iniciaram o trabalho, portanto, 32 recém-nascidos, sendo que 25 (78,1%) sobreviveram até o 28º dia de vida. Destes, 17 (68%) encontravam-se em uso de oxigênio suplementar e/ou ventilação assistida [quatro em Ventilação Mecânica Intermitente (VMI), quatro em pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e nove em O<sub>2</sub> inalatório] e apresentavam imagem radiológica compatível com DBP, constituindo o Grupo 1. Os outros 8 (32%) constituíram o Grupo 2, sem DBP.

As características maternas e demográficas dos recém-nascidos estão mostradas na Tabela 1.

A Tabela 2 mostra a evolução do ponto de vista respiratório e as intercorrências clínicas apresen-

Tabela 1

Características clínicas maternas e dos neonatos

Características	Grupo 1 (n=17)		Grupo 2 (n=8)		
	$\bar{X} \pm DP$		$\bar{X} \pm DP$		<i>p</i>
Idade materna (anos)	30,1±7,5		30,8±8,4		0,852
Número de gestações	3,4±2,7		2,8±1,7		0,565
Peso ao nascimento (g)	965±186		1104±135		0,071
Idade gestacional (semnas)	28,6±1,6		30,9±2,4		0,009
Apgar 1º minuto	7,1±2,0		6,8±1,8		0,511
Apgar 5º minuto	8,5±1,1		8,6±0,7		0,887
Clinical Risk Index for Babies	4,8±3,6		2,1±1,5		0,016
	Grupo 1 (n=17)		Grupo 2 (n=8)		
	n	%	n	%	<i>p</i>
Pré-natal presente	17	100,0	7	87,5	0,320
Amniorexe prematura	2	11,8	1	12,5	>0,999
Uso de corticóide antenatal	12	70,6	6	75,0	>0,999
Ciclo completo	10	83,3	5	83,3	>0,999
Parto Cesáreo	15	88,2	7	87,5	>0,999
Sexo masculino	5	29,4	0	0,0	0,140
Gemelaridade	5	29,4	0	0,0	0,140

tadas durante a internação hospitalar, observando-se um número significativamente maior de casos de Persistência do Canal Arterial (PCA) no Grupo 1. Vale ressaltar que a maioria das mães dos dois grupos recebeu corticóide antenatal (12/17 mães do Grupo 1 e 6/8 mães do Grupo 2), sendo que 80% das mães de ambos os grupos receberam o ciclo completo, o que reflete a prática atual do serviço.

A complacência pulmonar não diferiu significativamente entre os grupos (0,36±0,11 vs 0,47±0,21 ml/cmH<sub>2</sub>O/kg; p=0,12). Da mesma forma, os valores da resistência de vias aéreas nos dois grupos não tiveram diferença estatística (416±139 versus 396±136 cmH<sub>2</sub>O/l/s; p=0,73). Quando se estratificou a medida da complacência pulmonar em maior ou igual e menor que 0,50 ml/cmH<sub>2</sub>O/kg, observou-se associação marginal (p=0,059) entre essa medida e a presença ou não de DBP aos 28 dias de vida.

Assim, os prematuros que evoluíram (Grupo 1)

ou não (Grupo 2) com DBP eram semelhantes, diferindo em apenas três variáveis: idade gestacional, Clinical Risk Index for Babies (CRIB) e Persistência do Canal Arterial (PCA). A análise estatística dos possíveis fatores associados à DBP aos 28 dias de vida encontra-se na Tabela 3.

O modelo final de regressão logística contou com as variáveis PCA e idade gestacional. Nesse modelo, a chance de evoluir com DBP dos recém-nascidos que apresentaram PCA foi 27 vezes maior do que os que não tiveram PCA, controlando-se a idade gestacional do paciente. Em relação à idade gestacional, quando essa aumentava em uma semana, a chance de o neonato ter DBP aos 28 dias de vida diminuiu em 0,3 vezes, controlando-se a presença de PCA. A complacência pulmonar, analisada de forma contínua ou categorizada não mostrou associação significativa com a DBP, ao controlar-se a idade gestacional e presença de PCA.

Tabela 2

Evolução respiratória e intercorrências clínicas dos recém-nascidos.

	Grupo 1 (n=17)		Grupo 2 (n=08)		
	$\bar{X} \pm DP$		$\bar{X} \pm DP$		p
Número de doses de surfactante	2,8±1,7		1,6±1,4		0,110
Suporte ventilatório					
Ventilação Mecânica Intermitente (dias)	23,2±32,2		7,3±14,7		0,016
Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (dias)	6,5±6,3		1,8±2,2		0,008
Oxigênio (dias)	24,1±14,0		3,4±2,9		0,001
	Grupo 1 (n=17)		Grupo 2 (n=08)		p
	n	%	n	%	p
Extubação <24 horas	2	11,8	4	50,0	0,059
Incidência de Síndrome do Desconforto Respiratório	11	64,7	2	25,0	0,097
Pneumotórax	1	5,9	-	-	0,999
Hemorragia pulmonar	3	17,6	1	12,5	0,999
Persistência do Canal Arterial Clínica	12	70,6	1	12,5	0,011
Sepse	14	82,4	3	37,5	0,061
Enterocolite necrosante	4	23,5	2	25,0	>0,999
Hemorragia Peri-intraventricular	7	41,2	2	25,0	0,661
Retinopatia da Prematuridade	5	31,3	4	50,0	0,412
Óbito intra-hospitalar	5	29,4	1	12,5	0,624

Tabela 3

Análise univariada dos possíveis fatores associados à displasia broncopulmonar aos 28 dias de vida.

	OR	IC95%	p
Idade gestacional (semanas)	0,41	0,17-0,99	0,048
Idade gestacional ( $\leq$ ou>30 semanas)	12,50	1,60-51,92	0,034
Clinical Risk Index for Babies	1,47	0,94-2,31	0,094
Persistência do Canal Arterial (Sim/Não)	16,80	1,62-174,52	0,018
Complacência (ml/cmH <sub>2</sub> O/kg)	0,007	0,00-4,37	0,132
Complacência ( $\leq$ ou>0,50ml/cmH <sub>2</sub> O/kg)	7,50	0,99-56,78	0,051

## Discussão

O grande avanço da neonatologia nas últimas décadas tem propiciado a sobrevivência de recém-nascidos antes considerados inviáveis, mas muitas vezes, acompanhada por seqüelas. Entre elas destaca-se a dependência por tempo prolongado ao

oxigênio, aqui denominada de DBP, quando persistiu além do 28º dia de vida. Embora tal definição seja discutível,<sup>21</sup> os neonatos que precisam de ventiloterapia ou oxigenoterapia além do período neonatal fazem parte de uma população de pacientes com risco aumentado para novas intercorrências durante e após a internação hospitalar.

Em nosso estudo, aos 28 dias de vida, 68% (17 pacientes) da casuística de recém-nascidos analisada era dependente de oxigênio suplementar e/ou suporte ventilatório, com alterações radiológicas compatíveis e, portanto, foram classificados como portadores de displasia broncopulmonar. Na literatura, alguns autores encontraram incidências menores, variando de 54,0%,<sup>1</sup> 43,3%,<sup>3</sup> 44,4%,<sup>7</sup> ou semelhantes, de 71,8%,<sup>11</sup> sendo este último estudo também em recém-nascidos com peso ao nascer menor que 1250 gramas. A prática da unidade neonatal poderia facilitar o aparecimento de lesão pulmonar na população de risco, mas, na unidade em questão, há uma política agressiva para a extubação precoce de prematuros, independente da sua idade gestacional e baseada na capacidade de manter a ventilação eficaz em CPAP. Há ainda a monitorização contínua da oxigenação, mantendo-se os níveis de oxigênio entre 87 e 93%, tenta-se o fechamento precoce do canal arterial e faz-se um balanço hídrico rigoroso, na tentativa de evitar a oferta hídrica excessiva. Assim, é provável que a interação dos diversos fatores que participam da patogênese da doença, como a imaturidade estrutural e funcional pulmonar, a agressão infecciosa e inflamatória no período neonatal, além da duração e a intensidade da oxigenoterapia e da ventilação com pressão positiva, que resultam em edema e inflamação, levem a alterações no crescimento e desenvolvimento pulmonar.<sup>22,23</sup> A alta incidência de DBP neste estudo era esperada, uma vez que somente os recém-nascidos de alto risco para o desenvolvimento dessa entidade preenchiam os critérios de inclusão. Neste contexto, a busca de fatores preditores para o desenvolvimento da doença pulmonar é de grande interesse para planejar um cuidado que minimize o desencadeamento pleno da cascata inflamatória que culmina na DBP.

Os neonatos do Grupo 1 (com DBP) eram um pouco mais imaturos em média, duas semanas mais jovens do que os do Grupo 2 (28,6 *versus* 30,9). Recentemente, Henderson-Smart *et al.*<sup>24</sup> aplicaram um modelo de regressão logística em 11.453 crianças e encontraram uma chance significativamente maior de ocorrência de DBP abaixo de 30 semanas de idade gestacional. Sabe-se que o pulmão se torna um órgão capaz de realizar trocas gasosas a partir de 23 a 24 semanas de idade gestacional, durante o final da fase canalicular do desenvolvimento pulmonar. Após o nascimento, o processo de alveolização desses prematuros pode estar comprometido, com transformações no tecido pulmonar devido à resposta inflamatória desencadeada pelo parto prematuro, pela agressão oxidativa da

oxigenoterapia, pelo suporte pressórico necessário e pela concomitância de processos infecciosos comuns nesses pacientes.<sup>22,24</sup>

Todos os recém-nascidos receberam surfactante profilático. Esse é capaz de atenuar o curso da síndrome do desconforto respiratório e, com isso, levar à utilização de menores picos de pressões nos respiradores e concentrações de oxigênio mais baixas, com menos lesão pulmonar.<sup>23</sup> A maior parte (64,0%) dos neonatos do Grupo 1 e apenas 25,0% dos neonatos do Grupo 2 necessitaram de outras doses além da primeira dose profilática. De forma semelhante, Lui *et al.*<sup>1</sup> relataram que, em prematuros com peso ao nascer menor que 1000 gramas, os que evoluíram com DBP aos 28 dias de vida apresentaram incidência de síndrome do desconforto respiratório de 60,0%, enquanto o grupo que evoluiu sem DBP teve incidência de 48,2%. Ou seja, a presença da síndrome do desconforto respiratório, especialmente a de maior gravidade, é fator de risco para a DBP.

O tempo de ventilação mecânica foi significativamente maior no Grupo 1. A ventilação mecânica contribui não só com a manutenção do volume corrente e da capacidade residual funcional, como também representa um suporte ao ritmo respiratório. Goldman *et al.*<sup>7</sup> descrevem que o grupo de neonatos pré-termo que evoluiu com DBP permaneceu 22 dias em ventilação mecânica, comparado a cinco dias no grupo sem DBP. Bhutani e Abbasi<sup>8</sup> relataram permanência em ventilação mecânica por 42,2 dias *versus* 4,3 dias e Lui *et al.*<sup>1</sup> 36 dias *versus* 18 dias, em recém-nascidos que vieram ou não a apresentar DBP respectivamente.

Houve uma proporção maior de casos de persistência do canal arterial entre os pacientes que evoluíram com DBP, diferença estatisticamente significativa e concordante com diversos autores.<sup>1,5,11,25</sup> A persistência do canal arterial propicia o aparecimento de um *shunt* intracardíaco esquerda-direita, desencadeando edema pulmonar, que é capaz de deteriorar a função pulmonar e as trocas gasosas e aumentar a necessidade de suporte pressórico durante a respiração assistida, elevando a chance de o paciente desenvolver DBP.<sup>23,26</sup> Os dados encontrados no presente estudo, apesar da casuística limitada, reforçam a necessidade de atuação precoce e agressiva em relação à persistência do canal arterial.

Não se observou diferença na resistência de vias aéreas entre os pacientes que evoluíram com e sem DBP. Na literatura, esse dado também é controverso. Alguns autores não observaram diferença na resistência de vias aéreas nos pacientes com e sem

DBP, tanto na era pré-surfactante,<sup>3,8-10</sup> como na era pós-surfactante.<sup>11</sup> Entretanto, outros autores verificaram valores de resistência de vias aéreas mais elevados nos recém-nascidos que evoluíram com DBP.<sup>1,7,12,16</sup> Os valores encontrados no presente estudo ( $416 \pm 139$  versus  $396 \pm 136$  cmH<sub>2</sub>O/l/s nos grupos com e sem DBP respectivamente) são maiores que os relatados na literatura. Choukroun *et al.*,<sup>12</sup> medindo a resistência nas primeiras horas de vida, antes da administração do surfactante, encontraram valores de  $200$  versus  $130$  cmH<sub>2</sub>O/l/s nos grupos com e sem DBP com 36 semanas de idade gestacional pós-conceptual, respectivamente. No terceiro dia de vida, Tortorolo *et al.*<sup>11</sup> encontraram resistência de vias aéreas variando de 150 a 200 cmH<sub>2</sub>O/l/s e Farstad e Bratlid<sup>9</sup> de 200 a 217 cmH<sub>2</sub>O/l/s em prematuros, sem diferença entre os grupos que evoluíram com e sem DBP aos 28 dias. No final da primeira semana, Goldman *et al.*<sup>7</sup> refere valores de aproximadamente 150 versus 80 cmH<sub>2</sub>O/l/s nos grupos com e sem DBP, respectivamente. Já Lui *et al.*<sup>1</sup> demonstraram valores um pouco mais elevados, de  $348 \pm 93$  e  $269 \pm 56$  cmH<sub>2</sub>O/l/s nos pacientes que evoluíram com e sem DBP, respectivamente. Dentre os diversos fatores que podem ter contribuído para os elevados valores de resistência de vias aéreas encontrados em nossos pacientes, vale destacar a contribuição da cânula traqueal, que representa aproximadamente 40% da resistência de vias aéreas aferida. Outras variáveis que poderiam estar envolvidas são: o escape de ar ao redor da cânula e a presença inadvertida de secreções no interior da cânula. Nesse sentido, uma outra possível explicação seria o fato de a medida ter sido realizada neste trabalho cerca de 30 minutos após a aplicação do surfactante, e a presença da própria droga nas vias aéreas poderia justificar a resistência aumentada encontrada.

Verificou-se que a complacência pulmonar, medida com uma hora de vida, era um pouco menor nos pacientes do Grupo 1 do que no Grupo 2, embora não tenha havido diferença estatística. Esse dado está de acordo com o relato de alguns autores na literatura, que avaliaram a complacência pulmonar tanto na era pré-surfactante,<sup>3,7,10</sup> quanto na era pós-surfactante.<sup>1,12</sup> Já outros autores observaram medidas de complacência pulmonar menores nos neonatos que evoluíram com DBP, tanto na época pré-surfactante<sup>8,9,13,14</sup> como na pós-surfactante.<sup>5,11</sup> Talvez as alterações pulmonares dos prematuros que evoluem com DBP não possam ser detectadas tão precocemente, com uma hora de vida, época em que a avaliação da mecânica pulmonar foi feita no presente estudo. Diante do caráter multifato-

rial da doença, é provável que outros fatores relacionados ao aparecimento da DBP desempenhem papel decisivo no desenvolvimento da doença, como a presença de distúrbios hemodinâmicos e sepse, o manejo respiratório do recém-nascido nas primeiras semanas de vida e a possibilidade intrínseca de cada paciente vir a apresentar a doença pulmonar. Os valores de complacência pulmonar ( $0,36 \pm 0,11$  versus  $0,47 \pm 0,21$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg respectivamente nos grupos com e sem DBP) são semelhantes aos encontrados na literatura, apesar de ser difícil a comparação diante da heterogeneidade dos ensaios clínicos. Choukroun *et al.*,<sup>12</sup> medindo a complacência pulmonar nas primeiras horas de vida e antes da administração do surfactante, encontraram valores de  $0,41$  versus  $0,40$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg nos grupos que evoluíram com e sem DBP, respectivamente. Kavvadia *et al.*<sup>5</sup> mensuraram, no primeiro dia de vida, valores de complacência pulmonar de  $0,46$  versus  $0,56$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg em pacientes que evoluíram com e sem DBP aos 28 dias de vida, respectivamente. No terceiro dia de vida, Tortorolo *et al.*<sup>11</sup> mostraram valores médios de  $0,44$  a  $0,48$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg para a complacência pulmonar em prematuros, sem diferença entre os grupos que evoluíram com e sem DBP aos 28 dias de vida. Já os autores que avaliaram a complacência pulmonar mais tardiamente, no final da primeira semana de vida, observaram valores mais altos.<sup>1</sup> Ou seja, a complacência pulmonar mensurada por meio da técnica de Mead e Whittenberger,<sup>17</sup> com o *software* WinTracer<sup>®</sup> e sem o balão esofágico, mostra valores comparáveis aos relatados na literatura, podendo essa técnica ser utilizada para monitorar e otimizar a ventilação mecânica em neonatos pré-termo.

Tentou-se estratificar a medida da complacência pulmonar com um valor de corte que pudesse mostrar associação com o desenvolvimento da DBP. Os valores já utilizados na literatura variam entre  $0,45$ - $0,54$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg.<sup>5,6,11,27</sup> Assim, realizou-se a estratificação em maior ou igual e menor que  $0,50$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg e observou-se associação marginalmente significativa entre essa medida na primeira hora de vida e a presença ou não de DBP. Os neonatos com complacência menor que  $0,50$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg tiveram 7,5 vezes mais chance de ter DBP, quando comparados aos outros. No entanto, nos modelos multivariados, tanto quando a complacência foi analisada de forma numérica ou categorizada, ela não foi capaz de prever o aparecimento posterior de DBP. Dessa forma, duas hipóteses podem ser formuladas. Por um lado, o aumento do número de pacientes estudados diminuiu o erro beta. Por outro lado, a complacência

pulmonar, mensurada logo após o uso do surfactante pulmonar profilático na primeira hora de vida, indica a presença de doença pulmonar em um instante definido, mas é apenas um dos fatores que estarão atuando para o desfecho final, a DBP.

Em conclusão, pode-se afirmar que a medida da complacência pulmonar, realizada logo após a administração de surfactante profilático, na primeira hora de vida, em recém-nascidos prematuros com

idade gestacional inferior a 32 semanas e peso ao nascer entre 500 e 1250 gramas, não se mostrou um fator preditor da presença da DBP aos 28 dias de vida. As pesquisas devem continuar a buscar fatores que possam orientar a equipe que cuida do prematuro extremo que acabou de nascer a definir o melhor conjunto de medidas de suporte vital para minimizar a lesão pulmonar e evitar ou atenuar o desenvolvimento da DBP.

## Referências

1. Lui K, Lloyd J, Ang E, Rynn M, Gupta JM. Early changes in respiratory compliance and resistance during the development of bronchopulmonary dysplasia in the era of surfactant therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 30: 282-90.
2. Bhering CA, Mochdece CC, Moreira ME, Rocco JR, Sant'Anna GM. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83: 163-70.
3. Kirpalani H, Schmidt B, Gaston S, Santos R, Wilkie R. Birth weight, early passive respiratory system mechanics, and ventilator requirements as predictors of outcome in premature infants with respiratory failure. *Pediatr Pulmonol.* 1991; 10: 195-8.
4. Romagnoli C, Zecca E, Tortorolo L, Vento G, Tortorolo G. A scoring system to predict the evolution of respiratory distress syndrome into chronic lung disease in preterm infants. *Intensive Care Med.* 1998; 24: 476-80.
5. Kavvadia V, Greenough A, Dimitriou G. Early prediction of chronic oxygen dependency by lung function test results. *Pediatr Pulmonol.* 2000; 29: 19-26.
6. Smith J, van Lierde S, Devlieger H, Daniels H, Eggermont E. Birth weight and early lung compliance as predictors of short-term outcome in premature infants with respiratory distress syndrome. *S Afr Med J.* 1995; 85: 1157-60.
7. Goldman SL, Gerhardt T, Sonni R, Feller R, Hehre D, Tapia JL, Bancalari E. Early prediction of chronic lung disease by pulmonary function testing. *J Pediatr.* 1983; 102: 613-7.
8. Bhutani VK, Abbasi S. Relative likelihood of bronchopulmonary dysplasia based on pulmonary mechanics measured in preterm neonates during the first week of life. *J Pediatr.* 1992; 120: 605-13.
9. Farstad T, Bratlid D. Incidence and prediction of bronchopulmonary dysplasia in a cohort of premature infants. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 19-24.
10. Van Lierde S, Smith J, Devlieger H, Eggermont E. Pulmonary mechanics during respiratory distress syndrome in the prediction of outcome and differentiation of mild and severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1994; 17: 218-24.
11. Tortorolo L, Vento G, Matassa PG, Zecca E, Romagnoli C. Early changes of pulmonary mechanics to predict the severity of bronchopulmonary dysplasia in ventilated preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002; 12: 332-7.
12. Choukroun ML, Tayara N, Fayon M, Demarquez JL. Early respiratory system mechanics and the prediction of chronic lung disease in ventilated preterm neonates requiring surfactant treatment. *Biol Neonate.* 2003; 83: 30-5.
13. Graff MA, Novo RP, Díaz M, Smith C, Hiatt IM, Hegyi T. Compliance measurement in respiratory distress syndrome: the prediction of outcome. *Pediatr Pulmonol.* 1986; 2: 332-6.
14. Freezer NJ, Sly P. Predictive value of measurements of respiratory mechanics in preterm infants with HMD. *Pediatr Pulmonol.* 1993; 16: 116-23.
15. Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 825-46.
16. Desai NS, Cunningham MD, Boyer DJ, Gagel DM. Predisposing pulmonary dynamics from birth for infants with bronchopulmonary dysplasia. *Clin Res.* 1983; 31: 908A.
17. Mead J, Whittenberger JL. Physical properties of human lungs measured during spontaneous respiration. *J Appl Physiol.* 1953; 5: 779-96.
18. Bancalari E, Gerhardt T. Bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Clin North Am.* 1986; 33: 1-23.
19. Berquó ES, Souza MP, Gotlieb SLD. Bioestatística. São Paulo: EPV, 1981.
20. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. Applied regression analysis and other multivariable methods. Boston: PWS-Kent; 1988.
21. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1723-9.
22. Jobe AH. The new BDP: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999; 46: 641-3.
23. Bancalari E. Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol.* 2001; 18: 1-9.
24. Henderson-Smart DJ, Hutchinson JL, Donoghue DA, Evans NJ, Simpson JM, Wright I, Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal predictors of chronic lung disease in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91: F40-5.



25. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996; 128: 470-8.
26. Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate*. 2005; 88: 192-201.
27. Wilkie RA, Bryan MH, Tarnow-Mordi WO. Static respiratory compliance in the newborns II: its potential for improving the selection of infants for early surfactant treatment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1994; 70: F16-8.

---

Recebido em 11 de maio de 2007

Versão final apresentada em 22 de agosto de 2007

Aprovado em 6 de setembro de 2007